

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 313 915**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 76 01947**

⑤④ Nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés, son procédé de préparation et médicaments comprenant cette nouvelle forme.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 9/30, 31/435//C 07 D 519/04.

②② Date de dépôt ..... 26 janvier 1976, à 11 h 24 mn.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 1 du 7-1-1977.

⑦① Déposant : CORNEILLE Gilbert, résidant en France.

⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

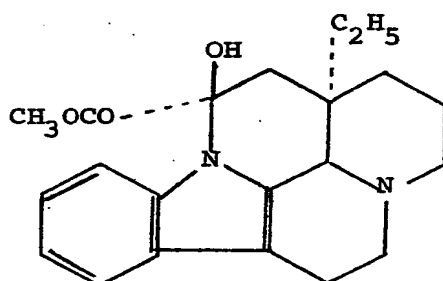
⑦④ Mandataire : Cabinet Ores, 1, rue Moncey, 75009 Paris.

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention est relative à une nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés, au procédé de préparation de cette nouvelle forme ainsi qu'à des médicaments comprenant cette nouvelle forme.

5 Comme on le sait, les affections d'origine cérébro-vasculaire occupent en neurologie une place considérable, qu'il s'agisse d'accidents hémorragiques ou d'insuffisance circulatoire. Le traitement des accidents ischémiques fait appel à des vaso-dilatateurs, dont la papavérine constituait pen-  
10 dant longtemps un exemple classique. Depuis un certain nombre d'années la vincamine qui constitue l'alcaloïde majeur de la Vinca Minor, plante de la famille des Apocynacées (petite pervenche) est utilisée avantageusement dans toutes les manifestations symptomatiques de l'insuffisance circulatoire cérébrale.  
15 La vincamine représentée par la formule I :



20 possède, en effet, un double mécanisme d'action et exerce ses propriétés à un double niveau cérébral :  
- elle est un vasodilatateur cérébral électif et permet l'amélioration de la circulation cérébrale et l'augmentation de  
25 l'apport en oxygène et en glucose ;  
- elle possède également une action directe d'ordre métabolique sur le neurone, en accroissant son pouvoir de fixation et d'utilisation de l'oxygène.

L'administration de la vincamine telle qu'elle est pratiquée actuellement comporte deux inconvénients importants.

35 Tout d'abord, après chaque administration (et la posologie actuelle prévoit environ 6 prises par jour), il y a une brusque augmentation du taux plasmatique, suivie d'une baisse tout aussi rapide. L'organisme est ainsi soumis à une succession de sur-et de sous-dosages.  
40

De plus, et bien que l'activité du cerveau pendant la période de sommeil soit moins importante, il est indispensable qu'un principe actif tel que la vincamine, dont le but est d'augmenter le débit circulatoire cérébral et le coefficient d'utilisation de l'oxygène et du glucose par le neurone, puisse agir de façon constante.

La présente invention s'est en conséquence donné pour but de pourvoir à de nouvelles formes galéniques d'administration de la Vincamine et de ses dérivés, qui répondent mieux aux nécessités de la pratique que les formes d'administration classiques antérieurement connues, notamment en ce qu'elles assurent la libération de la vincamine d'une manière régulière, progressive et programmée dans le temps, ce qui permet la diffusion du médicament à une vitesse constante et pendant de longues périodes et ceci pour des prises quotidiennes de 2 unités seulement.

La présente invention a pour objet une nouvelle forme-retard d'administration de la vincamine et de ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des microgranules à trois couches concentriques : une première couche intérieure constituée par un excipient inerte, une deuxième couche médiane constituée par la vincamine et/ou ses dérivés et une troisième couche extérieure constituée par un excipient actif formant une enveloppe comprenant des micropores, fonctionnant comme une membrane dialysante.

Suivant un mode de réalisation avantageux de la nouvelle forme-retard conforme à l'invention, la couche intérieure d'excipient inerte est formée d'au moins deux composants pris dans le groupe qui comprend le saccharose, l'amidon, l'acide stéarique, le lactose et le talc.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux de la nouvelle forme-retard conforme à l'invention, la couche extérieure d'excipient actif est formée d'au moins deux composants pris dans le groupe qui comprend les polymères naturels et/ou synthétiques suivants : la gélatine, la gomme arabique, la gomme laque, l'acétophthalate de cellulose, l'éthylcellulose, le polyoxyéthylèneglycol, le copolymère styrène-acrylonitrile, les méthacrylates, la polyvinylpyrrolidone.

Suivant une disposition avantageuse de ce mode de réalisation, la couche extérieure d'excipient actif est formée de

polyvinylpyrrolidone (30 à 45 %), de méthacrylate (40 à 60 %) et de gomme laque (10 à 20 %).

Le principe de fonctionnement de l'enveloppe formant la membrane dialysante est le suivant : dans un premier temps le milieu extérieur passe à travers la membrane, ensuite dans un deuxième temps, il se produit une dilution et une solubilisation du principe actif formant la couche intermédiaire et, enfin, dans un troisième temps, la solution ainsi obtenue passe à travers la membrane. Il en résulte qu'en choisissant la grosseur des microgranules, la constitution physico-chimique de la membrane, les caractéristiques chimiques des constituants de l'excipient actif, la surface de la membrane ainsi que le diamètre des micropores, l'on obtient la vitesse de passage désirée de la vincamine à travers la membrane, donc partant, l'on peut programmer la libération du principe actif dans le temps.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des microgranules conformes à l'invention, caractérisé en ce qu'au cours d'une première étape l'on prépare des microgranules neutres constitués uniquement par l'excipient inerte, en ce qu'au cours d'une deuxième étape une certaine quantité de ces microgranules neutres est enrobée de principe actif en plusieurs fois par couches successives et en ce qu'au cours d'une troisième étape, les microgranules enrobés du principe actif, sont enrobés en une ou plusieurs fois d'excipient actif.

Suivant un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à la présente invention, avant chaque opération d'enrobage les microgranules sont séchés, tamisés et homogénéisés.

Suivant un autre mode de réalisation avantageux du procédé conforme à la présente invention, une quantité de microgranules neutres non enrobés est mélangée et incorporée en proportions voulues à des microgranules actifs à trois couches concentriques afin d'obtenir un titre prédéterminé précis en principe actif.

La présente invention a également pour objet des médicaments comprenant la nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés tels que les sels organiques ou minéraux, les N-oxydes de vincamine, les amides, les esters, etc...

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

La présente invention vise particulièrement une nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et/ou de ses dérivés, et plus particulièrement une forme-retard conforme aux dispositions qui viennent d'être décrites ; elle vise également un procédé de préparation de cette nouvelle forme-retard et les moyens propres à la mise en oeuvre de ce procédé ainsi que l'utilisation de médicaments comprenant cette nouvelle forme, en thérapeutique.

L'invention sera décrite de façon plus détaillée dans le complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre, ainsi qu'à des tests et contrôles effectués sur la nouvelle forme galénique conforme à l'invention, en particulier des études pharmacocinétiques.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples, tests, mesures et contrôles sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

#### 1.- EXEMPLE DE PREPARATION

On granule de l'amidon, du sucre et de l'acide stéarique, puis on tamise et on place les grains dans une turbine que l'on fait tourner longuement de manière à rendre les grains bien sphériques. On tamise à nouveau et on sèche à l'étuve.

On prélève une certaine quantité de ces micro-grains, on les mouille avec de l'alcool éthylique, puis on les enrobe en turbine avec la vincamine. On ajoute une petite quantité de talc et de l'acide stéarique pour faciliter l'enrobage. Les grains sont ensuite séchés dans une étuve à ventilation.

Cette opération d'enrobage est recommencée plusieurs fois par couches successives, avec tamisage et séchage en étuve à ventilation entre chaque couche.

Lorsque l'enrobage par la Vincamine est terminé, on pulvérise une solution alcoolique de gomme laque et de polyvinylpyrrolidone, ensuite on complète l'enrobage avec une solution acétonique de polymères méthacryliques. Les microgranules sont séchés ensuite pendant 2 à 4 jours dans une étuve à ventilation. On procède ensuite au titrage en Vincamine des microgranules actifs et on incorpore, en mélangeant soigneusement pour ne pas altérer l'enrobage des microgranules actifs, la quantité nécessaire de granules neutres, non enrobés pour arriver à un titre final du mélange de 30 mg de vincamine pour

230 mg de microgranules.

On procède ensuite à la répartition en gélules, chaque gélule contenant 230 mg de microgranules.

## 2. - EXEMPLE DE FORMULE DE FABRICATION POUR 100.000 GELULES

### 5 Microgranules actifs :

Vincamine	: 3 kg
Saccharose, amidon, acide stéarique, lactose,	
talc, gomme laque, polyvinylpyrrolidone,	
polymères méthacryliques	: 17,980 kg

### 10 Microgranules neutres :

Saccharose, amidon	
Acide stéarique	: 2,020 kg
	-----
	23,000 kg

### 15 Adjuvants de fabrication :

Eau distillée, éthanol à 95°, acétone.

## MESURE DE LA DIMENSION DES PORES DE LA MEMBRANE DIALYSANTE

La dimension des pores de l'enveloppe extérieure constituée par l'excipient actif est choisie de manière à assurer

### 20 la libération de la vincamine conformément au schéma ci-après :

- 1ère heure : libération inférieure à 40 %
- 4ème heure : libération inférieure à 75 %
- 8ème heure : libération supérieure à 75 %

Ces contrôles sont effectués dans des conditions bien déterminées, qui reproduisent les conditions rencontrées dans l'organisme.

Ainsi la libération à la 1ère heure est testée avec un suc gastrique artificiel à pH 1,5 et au terme de cette première heure, le suc gastrique est remplacé et les microgranules sont

### 30 plongés dans un suc intestinal artificiel à pH 7,2.

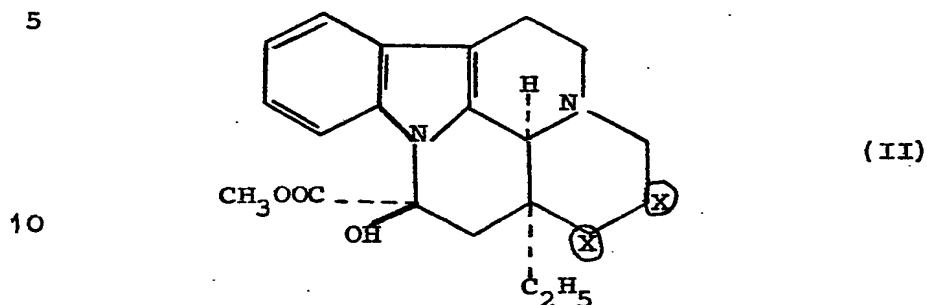
Chaque fabrication de microgranules est ainsi constamment contrôlée et l'enrobage modifié en conséquence. L'appareil utilisé permet de maintenir une agitation constante et une température comprise entre 36,5°C et 37,5°C.

### 35 ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

Ces essais pharmacologiques ont porté surtout sur la pharmacocinétique chez l'homme, dans le but de comparer les taux plasmatiques et urinaires en fonction du temps d'une vincamine usuelle du commerce et d'une vincamine-retard à libéra-

### 40 tion progressive, conforme à l'invention.

Les dosages ont été effectués sur une molécule de Vincamine tritiée ( $H_3$ ) comme indiqué sur la formule II :



où (X) représente le tritium.

15 L'étude pharmacocinétique a été axée sur l'étude de deux paramètres d'adsorption : taux plasmatiques et excrétion urinaire. Elle a porté sur cinq sujets : deux sujets ont reçu la forme usuelle et trois sujets ont reçu la forme-retard à libération progressive, conforme à l'invention. La radio-activité administrée par prise de 30 mg de Vincamine était de

20 57,54  $\mu$ Ci.

Le contrôle de la radio-activité a été effectué en fonction du temps :

- pour les contrôles sanguins : on a déterminé la radio-activité dans le plasma, dans les hématies, dans l'hémoglobine et la fixation sur les protéines ;
- pour les contrôles de l'excrétion urinaire : on a déterminé la radio-activité du flux urinaire ainsi que la quantité totale de radioactivité excrétée dans l'urine en 36 heures.

TABLEAU ITAUX PLASMATIQUE DANS LE SANG

	Taux plasmatique	HEURES	
		Vincamine usuelle du commerce (moyenne)	Vincamine conforme à l'invention (moyenne)
5	Taux plasmatique		
	maximum	1,5	3
10	50 % du taux plas- matique maximum	4	5,5
15	33 % du taux plas- matique maximum	5,5	7,5

Le taux plasmatique maximum est donc atteint en 3 heures pour la vincamine-retard à libération progressive conforme à l'invention, au lieu d'une heure et demie pour la vincamine usuelle du commerce. On constate également que le taux plasmatique avec la vincamine à libération progressive se trouve à 50 % du taux initial 1 h 30 plus tard que celui de la vincamine usuelle et à 33 % deux heures plus tard.

Les hauteurs des pics plasmatiques, après administration de vincamine, exprimées en désintégrations par minute et par millilitre (DPM/ml) sont résumées dans le Tableau II.

TABLEAU II

	Sujets	DPM/ml	
		Vincamine usuelle du commerce	Vincamine-retard con- forme à l'invention
30	N° 1		1,750
	N° 2		1,740
	N° 3		1,460
35	N° 4	2,610	
	N° 5	2,500	

Le Tableau II montre que le pic plasmatique de la vincamine usuelle du commerce est beaucoup plus élevé (+ 55 %) que



celui de la vincamine-retard à libération progressive, conforme à l'invention.

#### EXCRETION URINAIRE

L'excrétion urinaire est indépendante du pH et du flux urinaire, et les caractéristiques cinétiques de l'élimination urinaire sont en accord avec les résultats plasmatiques : on constate ainsi que le pic d'excrétion maximale se situe pour la vincamine usuelle du commerce environ 1 h 30 après la prise orale, tandis que pour la vincamine-retard à libération progressive conforme à l'invention, il se situe environ 3 heures après la prise.

Il résulte de la description qui précède que, quels que soient les modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application adoptés, l'on obtient une nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine et de ses dérivés présentant l'avantage d'assurer la libération de la vincamine d'une manière régulière et programmée dans le temps et ceci d'une manière indépendante des conditions auxquelles sont soumis les microgranules administrés, en particulier la température, le pH et la composition enzymatique du milieu. La nouvelle forme galénique conforme à l'invention assure ainsi l'avantage de présenter une courbe de libération du principe actif invariable d'un malade à l'autre en sorte que la quantité du médicament mise à la disposition de l'organisme est superposable, non seulement d'une prise à l'autre, mais également d'un malade à l'autre. Cette nouvelle forme galénique se trouve donc particulièrement indiquée pour :

- toute symptomatologie fonctionnelle témoin d'une insuffisance circulatoire cérébrale (céphalées, vertiges, trous de mémoire.....) ;
- les accidents cérébraux vasculaires aigus ;
- les séquelles de traumatismes crâniens ;
- les troubles cochléo-vestibulaires et les suites d'interventions chirurgicales en ORL ;
- l'ophtalmologie : rétinopathies - traumatismes du fond de l'oeil.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse, au contraire, toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

### REVENDICATIONS

1°- Nouvelle forme galénique de la vincamine et/ou de ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des microgranules à trois couches concentriques : une première couche  
5 intérieure constituée par un excipient inerte, formée d'au moins deux composants choisis dans le groupe qui comprend le saccharose, l'amidon, l'acide stéarique, le lactose et le talc, une deuxième couche médiane constituée par la vincamine et/ou ses dérivés, et une troisième couche extérieure constituée par un excipient actif  
10 formant une enveloppe comprenant des micropores, formée d'au moins deux composants pris dans le groupe qui comprend les polymères naturels et/ou synthétiques suivants : la gélatine, la gomme arabique, la gomme laque, l'acétophtalate de cellulose, l'éthylcellulose, le polyoxyéthylèneglycol, le copolymère styrène-acrylo-  
15 nitrile, les méthacrylates, la polyvinylpyrrolidone.

2°- Nouvelle forme galénique de la vincamine et/ou de ses dérivés selon la Revendication 1, caractérisée en ce que la couche extérieure d'excipient actif est formée de polyvinylpyrrolidone (30 à 45 %) de méthacrylate (40 à 60 %) et de gomme  
20 laque (10 à 20 %).

3°- Procédé de préparation de la nouvelle forme galénique de la vincamine et/ou de ses dérivés selon l'une quelconque des Revendications 1 et 2, caractérisé en ce qu'au cours d'une première étape l'on prépare des microgranules neutres essentiel-  
25 lement constitués par un excipient inerte, en ce qu'au cours d'une deuxième étape une certaine quantité de ces microgranules neutres est enrobée de principe actif en plusieurs fois par couches successives et en ce qu'au cours d'une troisième étape les microgranules enrobés du principe actif sont enrobés en une ou plu-  
30 sieurs fois d'excipient actif.

4°- Procédé selon la Revendication 3, caractérisé en ce que avant chaque opération d'enrobage, les microgranules sont séchés, tamisés et homogénéisés.

5°- Procédé selon les Revendications 3 et 4, caractérisé  
35 en ce qu'une certaine quantité de microgranules neutres non enrobés est mélangée et incorporée en proportions voulues à des microgranules actifs à trois couches concentriques afin d'obtenir un titre prédéterminé, précis, en principe actif.

6°- Médicaments caractérisés en ce qu'ils comprennent  
40 la nouvelle forme galénique d'administration de la vincamine

et/ou de ses dérivés selon l'une quelconque des Revendications 1 et 2.

7°- Médicaments selon la Revendication 6, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de gélules, de comprimés, 5 de suppositoires, de sirops, de granulés ou de poudre.